

## Revisão da literatura

# O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos

The role of the VNTR functional polymorphism of the promoter region of the MAOA gene on psychiatric disorders

SÍLVIA A. NISHIOKA<sup>1</sup>, EDUARDO ALIENDE PERIN<sup>2</sup>, ALINE SANTOS SAMPAIO<sup>1</sup>, QUIRINO CORDEIRO<sup>1</sup>, CAROLINA CAPPI<sup>1</sup>, ROSANA SAVIO MASTROROSA<sup>2</sup>, IVANIL A. MORAIS<sup>1</sup>, VIVIANE NERI DE SOUZA REIS<sup>1</sup>, MARIA CONCEIÇÃO DO ROSÁRIO<sup>2</sup>, ANA GABRIELA HOUNIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FMUSP).

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Recebido: 12/1/2010 – Aceito: 23/4/2010

## Resumo

**Introdução:** Muitos estudos têm investigado a associação do polimorfismo VNTR (número variável de repetições em série) localizado na região promotora do gene da enzima monoamina oxidase A (MAOA) com alterações no comportamento humano e em diversos transtornos psiquiátricos. **Objetivo:** O objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre a participação desse polimorfismo funcional na modulação do comportamento humano para o desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos. **Método:** A pesquisa foi realizada na literatura em inglês, de janeiro de 1998 a junho de 2009, disponível no Medline, Embase, Web of Science e na base de dados PsycInfo, utilizando os seguintes termos: “MAOA e comportamento humano” e “MAOA e psiquiatria”. **Resultados:** Foram encontrados 3.873 estudos. Desses, 109 foram selecionados e incluídos na revisão. Encontrou-se associação de alelos de baixa atividade do VNTR com transtorno de personalidade antisocial, transtorno de conduta, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, jogo patológico e dependência de substâncias. Alelos de alta atividade da MAOA foram associados a depressão, ansiedade, neuroticismo e anorexia nervosa. Não se encontrou associação entre polimorfismos da MAOA e esquizofrenia e transtorno bipolar. **Conclusão:** Os principais achados dão suporte ao papel do polimorfismo VNTR da região promotora do gene da MAOA em alguns transtornos psiquiátricos, apesar das divergências encontradas devidas às dificuldades metodológicas de estudos em genética. De modo geral, os estudos associam os alelos de baixa atividade da MAOA com comportamentos impulsivos e agressivos (“comportamentos hiperativos”), enquanto os alelos de alta atividade do gene são mais associados a “comportamentos hipoativos”.

Nishioka SA, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(1):34-42

**Palavras-chave:** Inibidores da monoamina oxidase, MAOA, polimorfismo funcional, VNTR, comportamento, transtornos psiquiátricos.

## Abstract

**Introduction:** A functional variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism of the promoter region of the monoamine oxidase A (MAOA) gene has been described and many studies have investigated the association of this polymorphism with human behaviors, as well as with several psychiatric disorders. **Objective:** This study aimed to review the literature on the role of the VNTR functional polymorphism of the promoter region of the MAOA gene on the modulation of human behavior for the development of psychiatric disorders. **Method:** Searches on the Medline, Embase, Web of Science and PsycInfo databases were performed including works from January 1998 to June 2009. The words used were: “MAOA and human behavior” and “MAOA and psychiatry”. **Results:** Several studies were found (N = 3,873). After the selection process, 109 papers were included in the review. There was found an association of MAOA low activity alleles with antisocial personality disorder, conduct disorder, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. High activity alleles were associated with neuroticism, anorexia nervosa and depression and anxiety disorders. There was no association between the MAOA polymorphisms and bipolar disorder and schizophrenia. **Discussion:** The main findings, summarized in this paper, support a role of MAOA VNTR polymorphism in some psychiatric disorders although some divergences were found due to methodological difficulties in genetic studies. In general, the studies associated the low activity alleles with impulsivity and aggressive behavior (“hyperactive behaviors”), and the high activity alleles of the gene with “hypoactive behaviors”, such as depression and anxiety, which demonstrates a modulation of the MAOA enzyme in “hyperactive” and “hypoactive” disorders.

Nishioka SA, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(1):34-42

**Keywords:** Monoamine oxidase, MAOA, functional polymorphism, VNTR, behavior, psychiatric disorders.

## Introdução

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima da membrana mitocondrial externa que catalisa a degradação de diversas aminas, incluindo os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina<sup>1</sup>. Duas isoenzimas da MAO foram descritas, nomeadas A e B. A MAOA age preferencialmente sobre a serotonina e a noradrenalina; a MAOB atua sobre as feniletilaminas e a benzilamina, ao passo que a dopamina é um substrato de ambas as formas da MAO<sup>2</sup>.

O gene que codifica a MAOA (MAOA) está localizado no braço curto do cromossomo X, entre as bandas Xp11.23 e Xp11.4<sup>3</sup>, possuindo 15 éxons na sua estrutura<sup>4</sup>. Polimorfismos são variações nas sequências de bases que compõem o gene. Os polimorfismos podem ser uma troca de uma única base (chamada *single nucleotide*

*polymorphism* – SNP) ou a repetição em série de número variado de bases (*variable number of tandem repeats* – VNTR). Vários polimorfismos diferentes foram identificados na região promotora da MAOA em seus íntrons e éxons, no entanto apenas alguns desses polimorfismos modificam a atividade da proteína ou os seus níveis de expressão<sup>5-7</sup>.

Sabol *et al.*<sup>1</sup> descreveram um polimorfismo na região promotora do MAOA que afeta significativamente seu potencial de transcrição e que tem sido bastante estudado nos últimos anos. Tal polimorfismo é do tipo VNTR, com uma sequência de 30 pares de bases nitrogenadas, e localiza-se cerca de 1.200 pares de bases à frente da região codificadora do gene, tendo sido denominado de MAOA-μVNTR. Esse polimorfismo foi inicialmente descrito como sendo composto por quatro alelos do MAOA, que contêm 3, 3,5, 4 ou 5 repetições

de uma sequência de 30 pares de bases. As frequências desses alelos variam consideravelmente entre diferentes etnias.

O número de repetições influencia a eficácia de transcrição do gene. Sabol *et al.*<sup>1</sup> estudaram três linhas celulares distintas e descobriram que os alelos com 3,5 e 4 repetições são transcritos 2-10 vezes mais eficientemente do que os demais, sugerindo que há um “comprimento ideal” da região promotora do MAOA para a transcrição. Deckert *et al.*<sup>8</sup> reproduziram esses achados e detectaram um quinto alelo raro adicional, com apenas 2 repetições e que apresenta baixa atividade de transcrição. Eles também relataram que o alelo com 5 repetições tinha grande atividade transcricional nas suas amostras femininas alemãs e italianas. Os alelos com 3 e 4 repetições foram os mais frequentes nos diferentes grupos étnicos avaliados, correspondendo a mais de 95% da variância alélica. Vários estudos com humanos e modelos animais têm investigado o papel do polimorfismo MAOA-mVNTR na etiologia de diferentes padrões de comportamentos.

A primeira evidência de que o MAOA poderia estar associado à modulação do comportamento humano foi a descrição de uma grande família holandesa que apresentava vários membros com deficiência mental e proeminentes alterações do comportamento<sup>5</sup>. Vários homens afetados da família apresentavam comportamento agressivo, com grande impulsividade, piromania, tentativas recorrentes de suicídio e comportamento sexual anormal (exibicionismo, voyeurismo, contenção de parentes do sexo feminino e tentativa de estupro). A investigação genético-molecular dos indivíduos afetados demonstrou que uma mutação pontual no éxon 8 do MAOA afetava o comportamento dos homens, mas não das mulheres que apresentavam tal mutação<sup>6</sup>. Ademais, foi demonstrado que essa mutação era funcional, sendo responsável pela diminuição da atividade da MAOA<sup>6</sup>.

Assim, o objetivo principal do presente trabalho foi revisar e discutir a literatura pertinente sobre a associação do polimorfismo funcional VNTR na região promotora do MAOA com transtornos psiquiátricos e traços de personalidade.

## Métodos

A presente revisão foi realizada por meio da busca na literatura em inglês publicada de janeiro de 1998 a junho de 2009 e que estava disponível no Medline, Embase, Web of Science e na base de dados PsycInfo, utilizando os seguintes termos: “MAOA e comportamento humano”, “MAOA e psiquiatria” e “MAOA e transtornos psiquiátricos”. As referências citadas em cada artigo identificado também foram analisadas.

## CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

1. Critérios de inclusão: todos os artigos em idioma inglês que investigaram a associação do polimorfismo MAOA-mVNTR com transtornos psiquiátricos e/ou traços de personalidade em seres humanos.
2. Critérios de exclusão: artigos em que o termo “MAOA” foi mencionado, mas não houve investigação nem com o polimorfismo estudado, tampouco com qualquer transtorno psiquiátrico e/ou traço de personalidade. Os estudos com modelo animal e com idioma diferente do inglês também foram excluídos.

## Resultados

Inúmeros estudos sobre o assunto foram encontrados na pesquisa de MAOA e transtornos psiquiátricos (N = 3.873). Depois de examinar os seus títulos e resumos, foram selecionados estudos com o polimorfismo VNTR na região promotora do MAOA que investigaram sua associação com transtornos psiquiátricos ou traços de personalidade.

Após o processo de seleção, 109 artigos foram incluídos no estudo. Apenas para fins didáticos, os estudos foram organizados de acordo com o comportamento ou transtorno investigado. Muitos estudos avaliaram, além do MAOA, outros genes, que serão conceituados à medida que forem sendo citados. Os estudos são apresentados e discutidos a seguir.

## Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)

Embora a etiologia do TDAH seja desconhecida, vias cerebrais dopaminérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas têm sido implicadas na sua fisiopatologia. A enzima MAOA está envolvida na degradação de tais neurotransmissores e, portanto, o MAOA tem sido sugerido como um forte candidato para a suscetibilidade ao desenvolvimento de TDAH. O papel do polimorfismo MAOA-mVNTR na fisiopatologia do TDAH continua altamente controverso. Manor *et al.*<sup>9</sup> relataram papel importante dos alelos que conferem alta atividade enzimática da MAOA dos alelos (4 e 5 repetições) em conferir um risco elevado para TDAH utilizando três abordagens distintas de pesquisa: 1) abordagem de famílias para avaliar a transmissão preferencial de alelos específicos de mães heterozigotas para crianças com TDAH, usando o teste de desequilíbrio de transmissão; 2) estudo do tipo caso-controle comparando as frequências alélicas e genotípicas entre probandos e controles saudáveis não relacionados; 3) abordagem de QTL (*locos* de características quantitativas), a fim de avaliar o efeito do polimorfismo MAOA-mVNTR em um teste de desempenho de atenção. No entanto, esses resultados ainda não foram reproduzidos.

Seguindo direção oposta, outro estudo relatou maior frequência do alelo com 3 repetições em probandos com TDAH, quando comparados ao grupo controle, além de transmissão preferencial do alelo de mães heterozigotas para probandos masculinos com TDAH<sup>10</sup>, porém esses resultados também não foram reproduzidos.

Dois estudos não encontraram nenhuma transmissão preferencial do alelo com 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR para indivíduos com TDAH, mas sim maiores taxas de transmissão do alelo G do SNP 941 G/T do MAOA<sup>11,12</sup>. No entanto, as análises de haplótipos revelaram um aumento significativo de transmissão a probandos com TDAH de um haplótipo que consiste no conjunto de alelos de 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR, de 6 repetições do microssatélite CA e do alelo G do polimorfismo 941 G/T do MAOA<sup>11</sup>, bem como de um haplótipo formado pelo alelo de 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR e pelo alelo G do polimorfismo 941 G/T do MAOA<sup>12</sup>.

Lawson *et al.*<sup>13</sup> não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e TDAH, tanto em um estudo caso-controle como também em estudo com trios. No entanto, tais autores relataram maior frequência do alelo de 3 repetições no subgrupo de crianças com TDAH com comorbidade com transtorno de conduta.

## Transtornos do espectro do autismo

Yirmiya *et al.*<sup>14</sup> avaliaram o papel do polimorfismo MAOA-mVNTR em um grupo de 49 famílias com membros portadores de transtornos do espectro autista (TEA), incluindo 15 famílias com dois irmãos afetados. Os autores não encontraram associação entre tal polimorfismo e gravidade de comportamentos autistas. No entanto, o genótipo com alelos com 4 repetições foi associado com menor quociente de inteligência (QI) em probandos do sexo masculino nas famílias com dois irmãos afetados.

Por outro lado, Cohen *et al.*<sup>15</sup> relataram que meninos com TEA portadores do alelo com 3 repetições tiveram um QI com média 20 pontos mais baixa, bem como comportamento autista mais grave, quando comparados com crianças com o alelo de 4 repetições. Além disso, em seus testes de QI realizados um ano após a avaliação inicial, aqueles com o alelo de baixa atividade enzimática apresentaram piora no QI, sem qualquer alteração no valor da gravidade de seu comportamento autista. Jones *et al.*<sup>16</sup> constataram que os genótipos maternos no *loco* do MAOA podem modificar o QI em crianças com autismo por meio de interações no ambiente intrauterino.

Um estudo posterior analisou a gravidade dos sintomas de TDAH e ansiedade em uma amostra de meninos caucasianos com TEA (n = 43), com idade entre 5 e 14 anos, e demonstrou que crianças com TEA portadoras do alelo de 4 repetições apresentavam desatenção e impulsividade mais graves, segundo avaliado por pais, e mais sintomas de ansiedade generalizada, relatada pelos professores<sup>17</sup>.

## Transtornos de ansiedade

Deckert *et al.*<sup>8</sup> demonstraram maior frequência dos alelos longos de atividade enzimática elevada (3,5, 4 e 5 repetições) entre pacientes do sexo feminino com transtorno de pânico, quando comparados com controles. No entanto, em estudo subsequente, o mesmo grupo de pesquisadores não conseguiu detectar uma ação sinérgica de tal polimorfismo do MAOA com polimorfismo no gene da proteína transportadora de serotonina (5HTT) na determinação de risco para transtorno de pânico<sup>18</sup>.

Seguindo a mesma direção, Samochowiec *et al.*<sup>19</sup> relataram que as frequências de alelos com 3,5, 4 e 5 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR (codificações das formas da enzima com maior atividade) foram significativamente maiores em pacientes do sexo feminino com transtornos de ansiedade, especificamente com ataques de pânico e transtorno de ansiedade generalizada. Houve também uma tendência para uma maior frequência dos alelos de alta atividade enzimática em mulheres com agorafobia e fobia específica, mas não com fobia social.

No entanto, em contraste, Hamilton *et al.*<sup>20</sup> avaliaram 620 indivíduos de 70 famílias com múltiplos afetados e 81 trios constituídos por probandos (62 mulheres e 19 homens) e seus pais, e não encontraram nenhuma relação entre o transtorno do pânico e o polimorfismo MAOA-mVNTR.

Maron *et al.*<sup>21</sup> analisaram a relação entre os polimorfismos MAOA-mVNTR e a probabilidade de indução de ataques de pânico com infusão de tetrapeptídeo-colecistocinina (CCK-4) em 32 voluntários saudáveis. Avaliaram também a presença do polimorfismo funcional curto/longo localizado na região 5' promotora do gene da proteína transportadora de serotonina (5HTTLPR). Esse polimorfismo consiste na inserção ou deleção de 44 pares de base que geram variantes curtas e longas. Os resultados foram significativos somente para a população feminina, na qual os alelos mais longos do MAOA, bem como o alelo curto do 5HTTLPR, foram associados com menores taxas de ataques de pânico induzidos por CCK-4. No entanto, os mesmos pesquisadores não conseguiram reproduzir esse achado em 110 voluntários saudáveis de ambos os sexos<sup>22</sup>.

## Transtornos do humor

### Transtorno bipolar

A etiologia do transtorno bipolar tem sido atribuída a um modelo genético complexo<sup>23</sup> que envolve a interação entre múltiplos genes de pequeno efeito e fatores ambientais. Estudos têm relatado de maneira consistente que não há nenhuma associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e o transtorno bipolar<sup>2,24-28</sup>. Além disso, não houve associação entre tal polimorfismo e resposta ao tratamento com antidepressivo em pacientes com depressão bipolar<sup>29</sup>.

### Transtorno depressivo maior (TDM)

Um estudo demonstrou maior frequência do alelo com 4 repetições em pacientes com TDM de ambos os sexos<sup>30</sup> e outro mostrou essa associação apenas em mulheres com TDM recorrente<sup>31</sup>. No entanto, tais resultados não foram confirmados por outros grupos<sup>25,27</sup>.

Gutiérrez *et al.*<sup>26</sup> relataram maior frequência de alelos de alta atividade enzimática em mulheres deprimidas com episódios de padrão sazonal e uma maior frequência de homozigose de alelos mais longos do polimorfismo MAOA-mVNTR em pacientes com depressão e sintomas psicóticos.

Há estudos que demonstraram que a presença de alelos mais longos (3,5, 4 e 5 repetições) estava associada também com pior resposta a antidepressivos e menores taxas de remissão em mulheres com TDM<sup>28,30</sup>. No entanto, outros estudos com amostras menores não conseguiram relatar qualquer efeito dessas variantes na resposta ao tratamento de TDM<sup>29,32,33</sup>.

Du *et al.*<sup>34</sup> não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e depressão no sexo masculino, porém a análise de haplótipos revelou que um dos haplótipos (Eco u RV2-VNTR) foi significativamente mais frequente entre os pacientes do sexo masculino do que nos controles.

De modo interessante, Cicchetti *et al.*<sup>35</sup> encontraram que adolescentes que foram vítimas de três ou mais tipos de abuso (abusos sexual, físico ou emocional e negligência) e que tinham o alelo de 3 repetições (codifica MAOA de baixa atividade) apresentaram mais sintomas de depressão do que os jovens com alelos que codificam MAOA de alta atividade. Os autores também descobriram que variantes genéticas de baixa atividade do 5HTT (5HTTLPR: genótipos SS ou SL) foram associadas com maior gravidade para depressão, ansiedade e sintomas somáticos somente entre adolescentes abusados sexualmente que também portavam alelos MAOA-mVNTR de baixa atividade. Kersting *et al.*<sup>36</sup> avaliaram pacientes com TDM e história de luto e encontraram que alelos longos do polimorfismo MAOA-mVNTR foram significativamente associados com luto complicado em mulheres.

Resultados adicionais de estudos de associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e transtornos de humor encontram-se resumidos na tabela 1.

**Tabela 1.** Estudos investigando associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e transtornos do humor

Fenótipo/Amostra	Resultados (referência)
84 pacientes com transtorno bipolar e 84 controles	Sem associação <sup>107</sup>
550 pacientes com transtornos do humor e 663 controles	Sem associação <sup>108</sup>
306 famílias com pacientes com transtorno bipolar e comportamento suicida	Sem associação <sup>98</sup>
409 pacientes chineses da etnia Han com transtorno bipolar e 305 controles	Os polimorfismos MAOA-mVNTR e EcoRV não foram associados com o transtorno bipolar ou com seus subtipos <sup>109</sup>
58 pacientes japoneses com transtorno bipolar e 68 controles	Sem associação <sup>110</sup>
56 pacientes com transtorno bipolar e 58 controles	Associação significativa entre mulheres <sup>111</sup> com alelo de baixa atividade
108 pacientes chineses da etnia Han com transtorno bipolar e 103 controles	O haplótipo de risco 114S foi associado com transtorno bipolar em pacientes masculinos ( $p = 0,03$ ) <sup>113</sup>
331 famílias nucleares das regiões ocidental e central do Canadá com um probando com transtorno bipolar	Estudo de transmissão alélica com trios mostrou distorção na transmissão LRS = 12.17; $df = 3$ ; $P = 0.0068$ ; significância de permutação global = 0,00098 <sup>114</sup>
112 pacientes japoneses (60 com transtorno bipolar, 52 com depressão unipolar) e 100 controles	Sem associação <sup>115</sup>
132 chineses com transtorno do humor e 88 controles	A frequência do alelo com 116 pares de bases foi maior em mulheres bipolares (0,2581) comparadas com mulheres unipolares (0,1154) ( $Z = 2,15$ , $p < 0,05$ ) <sup>112</sup>

## Anorexia nervosa

Um estudo de associação investigou o papel do polimorfismo MAOA-mVNTR no subtipo restritivo de anorexia nervosa. Apenas uma tendência de transmissão para os alelos longos (3,5 e 4 repetições) foi encontrada das mães heterozigotas para crianças afetadas. No entanto, a análise de interação entre tal polimorfismo e um polimorfismo da região promotora (NETpPR) do gene da proteína de recaptura da noradrenalina (SLC6A2) produziu resultados interessantes. A presença de um alelo longo do MAOA mais do que dobrou o risco de desenvolver anorexia nervosa subtipo restritivo, porém apenas em indivíduos que também eram homozigotos para o alelo

L4 do polimorfismo NETpPR. Tais resultados sugerem que o sistema noradrenérgico pode apresentar participação importante nas bases biológicas da anorexia nervosa subtipo restritivo<sup>37</sup>.

Urwin e Nunn<sup>38</sup> também investigaram interação epistática entre os polimorfismos funcionais MAOA-mVNTR e 5HTTLPR. Os autores relataram que o risco para anorexia nervosa parecia ser maior entre indivíduos homozigotos para os alelos curtos (SS) do polimorfismo 5HTTLPR, que confere baixa atividade à 5HTT, que também receberam um alelo longo de MAOA (3,5 ou 4 repetições) de uma mãe heterozigota. Além disso, esses indivíduos tiveram um risco oito vezes maior que aquele conferido pelo alelo longo do MAOA isolado, o que implica epistase sinérgica entre os polimorfismos funcionais MAOA-mVNTR e 5HTTLPR.

## Esquizofrenia

Vários estudos não mostraram nenhuma associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e esquizofrenia<sup>27,39-43</sup>, bem como entre alelos desse polimorfismo e comportamento agressivo em pacientes com esquizofrenia<sup>44-46</sup>. De Luca *et al.*<sup>47</sup> também não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e tentativas de suicídio em pacientes com esquizofrenia, ou interação entre esse polimorfismo e outros três polimorfismos do gene da catecol-O-metil transferase (COMT) promovendo aumento de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia. Matsumoto *et al.* não encontraram nenhuma associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e predisposição para a discinesia tardia em pacientes com esquizofrenia<sup>48</sup>.

## Neuroticismo e traços/transtornos de personalidade

Eley *et al.*<sup>49</sup> relataram associação entre os genótipos de alta atividade enzimática e altos escores de neuroticismo em indivíduos do sexo masculino. O alelo com 4 repetições também foi associado com escores mais altos de traços de personalidade de “evitação de dano”<sup>50</sup>, “busca por novidades” e “dependência de recompensa”<sup>51</sup>, e o alelo de 3 repetições foi relacionado a maior “dependência de recompensa”<sup>19</sup>.

Por outro lado, alguns estudos não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e dimensões ou traços de personalidade em ambos os sexos<sup>52-54</sup>. Jacob *et al.*<sup>55</sup> também não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e neuroticismo e outras dimensões de personalidade. No entanto, tais autores encontraram que os genótipos hemi- e homozigotos para o alelo com 3 repetições eram mais frequentes entre os pacientes com transtorno de personalidade do grupo B, tais como transtornos de personalidade *borderline* e histriônico<sup>55</sup>. Outro estudo também não encontrou associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR isoladamente e neuroticismo, no entanto relatou uma interação significativa gene-gene entre os polimorfismos MAOA-mVNTR, o Val158Met da COMT e o gene receptor tipo 3 de dopamina (DRD3) (Ser9Gly) com afabilidade em mulheres japonesas<sup>56</sup>. No entanto, outro estudo não encontrou associação entre timidez em alunos do ensino fundamental e o polimorfismo da MAOA<sup>57</sup>.

## Transtorno de conduta e comportamento agressivo/impulsivo

Manuck *et al.*<sup>58,59</sup> relataram que indivíduos do sexo masculino com genótipos de alta atividade enzimática do polimorfismo MAOA-mVNTR apresentaram significativamente maiores escores em escalas de agressividade do que aqueles com genótipos de baixa atividade enzimática. Entretanto, um estudo populacional com gêmeos descobriu que a homozigose para o alelo curto do polimorfismo MAOA-mVNTR foi associada com o comportamento disruptivo em meninos<sup>60</sup>.

O estudo clássico de Caspi *et al.*<sup>7</sup> demonstrou que crianças que eram vítimas de maus-tratos e que eram portadoras dos alelos de baixa atividade do polimorfismo MAOA-mVNTR apresentaram

um risco significativamente maior para desenvolver transtorno de conduta ou de estarem envolvidas em crimes quando adultos do que aquelas crianças portadoras de alelos de atividade enzimática elevada. É importante notar que os efeitos dos maus-tratos foram menores entre as crianças com alelos de atividade elevada.

Huang *et al.*<sup>61</sup> relataram taxas mais elevadas de abuso na infância e maior impulsividade em crianças do sexo masculino portadoras do alelo de baixa atividade do MAOA. Tais autores sugerem que esse polimorfismo pode ser um marcador de impulsividade, que, por sua vez, pode também contribuir para um risco elevado para abuso.

Outros estudos mostraram resultados contraditórios sobre a interação entre o genótipo MAOA-mVNTR de baixa atividade e maus-tratos na infância, aumentando o risco de transtornos de conduta e de personalidade antissocial na vida adulta<sup>62-66</sup>.

Uma metanálise<sup>67</sup> confirmou que o polimorfismo MAOA-mVNTR pode modular o desenvolvimento de psicopatologia após a exposição ao abuso físico e afastou a possibilidade de falso-positivo, por ter avaliado a correlação gene-ambiente.

Passamonti *et al.*<sup>68</sup> avaliaram impulsividade, investigando atividade cerebral em uma tarefa Go/NoGo (uma tarefa de resposta inibitória) utilizando ressonância magnética funcional em 24 homens saudáveis, e verificaram associação com o polimorfismo MAOA-mVNTR. Tais autores relataram maior resposta no córtex pré-frontal ventrolateral direito (área de Brodmann [BA] 45/47) em portadores de alelo de alta atividade, enquanto resposta maior no córtex parietal superior direito (BA 7) e no córtex extraestriatal bilateral (BA 18) foi encontrada em portadores de alelo de baixa atividade. Esses resultados sugerem que o polimorfismo MAOA-mVNTR pode modular ativações seletivas dentro das redes neurais avaliadas pela tarefa resposta-inibição Go/NoGo.

## Comportamentos de adição

Sob o escopo de transtornos de adição incluímos os transtornos de abuso de substâncias e o jogo patológico, que, embora não envolva uso de substância, apresenta característica de dependência<sup>90</sup>. Considerando que a MAOA é uma enzima com um papel importante no metabolismo da dopamina e que a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* é conhecida por estar associada a mecanismos cerebrais de recompensa, reforço e dependência de muitas substâncias, o polimorfismo MAOA-mVNTR tem sido candidato a gene de suscetibilidade em comportamentos de adição<sup>69</sup>. Alguns dos estudos são descritos a seguir.

## Dependência de álcool

Samochowiec *et al.*<sup>70</sup> e Schmidt *et al.*<sup>71</sup> conduziram os primeiros estudos sobre a associação do polimorfismo MAOA-mVNTR e dependência de álcool, relatando que o alelo com 3 repetições foi associado com o comportamento antissocial em dependentes de álcool do sexo masculino. Contini *et al.*<sup>72</sup> reproduziram essa associação em uma amostra masculina brasileira e também relataram associação entre esse genótipo e dependência de álcool, início precoce do alcoolismo e comorbidade com abuso de outras drogas. Outro estudo constatou que o genótipo contendo o alelo de 3 repetições foi duas vezes mais frequente em mulheres dependentes de álcool<sup>73</sup>.

No entanto, Saito *et al.*<sup>74</sup> e Lu *et al.*<sup>75</sup> não encontraram associação entre tal polimorfismo e dependência de álcool, com ou sem o comportamento antissocial, em indivíduos finlandeses e chineses do sexo masculino, respectivamente. Outro estudo não encontrou associação entre tal polimorfismo e subtipos de alcoolismo<sup>76</sup>. Outros estudos também não encontraram nenhuma associação entre o alcoolismo e o polimorfismo MAOA-mVNTR<sup>77,78</sup>.

Um estudo de interação gene e ambiente relatou que as mulheres que eram abusadas sexualmente e que eram homozigotas para o alelo de 3 repetições apresentavam maiores taxas de alcoolismo e apresentavam mais sintomas de transtorno de personalidade

antissocial do que as mulheres abusadas homozigotas para o alelo de 4 repetições. Mulheres heterozigotas apresentaram um padrão de risco intermediário para problemas com álcool e para sintomas de transtorno de personalidade antissocial. No entanto, os autores não encontraram associação entre alcoolismo/comportamento antissocial e o polimorfismo MAOA-mVNTR entre as mulheres não abusadas<sup>79</sup>, o que reforça a importância da interação gene e ambiente para a manifestação de vários fenômenos comportamentais.

Nilsson *et al.*<sup>80</sup> descobriram que adolescentes do sexo masculino, vítimas de maus-tratos ou de abuso e que eram portadores do alelo com 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR, apresentavam escores significativamente mais altos de problemas relacionados ao álcool. Na direção oposta, o mesmo grupo verificou que o alelo longo com 4 repetições em mulheres interagiu de maneira mais significativa com um ambiente desfavorável (relações familiares ruins ou maus-tratos/abuso sexual), aumentando o risco de problemas relacionados ao álcool, possivelmente demonstrando uma diferença de gênero nessa interação gene e ambiente<sup>81</sup>.

Outro estudo investigou os efeitos combinados do polimorfismo MAOA-mVNTR e a testosterona no líquido cefalorraquidiano em 95 criminosos finlandeses alcoólicos do sexo masculino, entre os quais 43 também apresentavam transtorno de personalidade antissocial (TPAS). Níveis mais elevados de testosterona estavam associados com escores de maior agressividade e maior frequência de TPAS, apenas entre os indivíduos com genótipos de baixa atividade enzimática da MAOA<sup>82</sup>.

Um estudo foi projetado por Herman *et al.* com o objetivo de examinar a interação gene-gene por meio dos polimorfismos funcionais 5HTTLPR e MAOA-mVNTR relacionados ao comportamento de ingestão excessiva de álcool em mulheres universitárias. Curiosamente, o maior risco foi encontrado em mulheres homozigotas para o alelo curto do 5HTTLPR (SS) em combinação com as formas de maior atividade do polimorfismo MAOA-mVNTR (OR = 3,11, 95% CI = 1,14-18,10), e o menor risco foi encontrado entre as mulheres portadoras de pelo menos uma variante longa do 5HTTLPR (LL ou LS), em combinação com alelos de maior atividade do polimorfismo MAOA-mVNTR (HH) (OR = 0,46, 95% CI = 0,28-0,71)<sup>83</sup>.

Outro estudo investigou a associação e a interação entre o polimorfismo TaqI A do gene do receptor de dopamina tipo 2 (DRD2) e do polimorfismo MAOA-mVNTR com dependência de álcool com ou sem comorbidade com depressão/ansiedade. O alelo com 3 repetições foi associado apenas com alcoolismo sem comorbidade com depressão/ansiedade, e os genótipos A1/A1 e A1/A2 do DRD2 foram associados com maior risco de alcoolismo com a comorbidade depressão/ansiedade, porém apenas em indivíduos com o alelo de 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR<sup>84</sup>.

Wang *et al.*<sup>85</sup> investigaram essa mesma interação genética em indivíduos com transtorno de personalidade antissocial, com ou sem alcoolismo, e não encontraram associação. No entanto, entre os indivíduos com o alelo de 4 repetições, a frequência do genótipo DRD2 A1/A2 foi significativamente menor nos alcoólicos antissociais do que nos que tinham o transtorno de personalidade, mas não alcoolismo, sugerindo que o genótipo DRD2 A1/A2 poderia ter um efeito protetor contra o alcoolismo em indivíduos com transtorno de personalidade antissocial.

## Tabagismo

Ito *et al.*<sup>86</sup> e Jin *et al.*<sup>87</sup> relataram que indivíduos portadores do alelo de 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR tinham maior risco para apresentar dependência de nicotina, quando comparados àqueles com o alelo de 4 repetições em populações asiáticas. Em contraste, Wiesbeck *et al.*<sup>88</sup> relataram uma associação entre o alelo de 4 repetições e uma maior quantidade de cigarros fumados por dia em homens caucasianos com dependência de nicotina e álcool.

## Heroína

Um estudo relatou associação entre o alelo com 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR e comportamento antissocial, agressividade, inclinação ao crime e violência entre os indivíduos dependentes de heroína<sup>89</sup>.

## Jogo patológico

O jogo patológico é um transtorno do controle dos impulsos e também tem sido proposto como modelo para estudos sobre adição<sup>90</sup>. Perez de Castro *et al.*<sup>91</sup> constataram que o alelo com 3 repetições do polimorfismo MAOA-mVNTR foi mais frequente em jogadores patológicos do sexo masculino do que em controles. Essa associação foi mais forte na subpopulação masculina com quadros clínicos mais graves. Além disso, os autores também relataram associação significativa entre o alelo com menor eficiência de transcrição do polimorfismo 5HTTLPR e haplótipos com genótipos menos eficientes do MAOA em jogadores patológicos homens.

## Comportamento suicida

Disfunção serotoninérgica tem sido fortemente implicada na fisiopatologia do comportamento suicida e pode ser um elemento-chave na vulnerabilidade genética para tal comportamento<sup>92</sup>. Por essa razão, o MAOA tem sido alvo de investigação em estudos em genética do suicídio<sup>93</sup>.

Sherif *et al.*<sup>94</sup> encontraram uma elevação significativa na atividade da MAOA na região hipotalâmica de cérebros *post-mortem* de vítimas de suicídio, especialmente em um subgrupo de suicidas com história de depressão. No entanto, Mann e Stanley<sup>95</sup> não encontraram diferenças na atividade enzimática da MAOA no córtex pré-frontal *post-mortem* de vítimas de suicídio, quando comparados com os controles.

Dois estudos não encontraram qualquer associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e comportamento suicida<sup>25,96</sup>. Courtet *et al.*<sup>97</sup> também não encontraram associação entre o polimorfismo MAOA-mVNTR e suicídio em uma amostra de 738 pacientes (226 homens, 512 mulheres). No entanto, os autores relataram que, entre os homens que tentaram suicídio, aqueles portadores de alelo de baixa atividade tiveram maior risco de tentar suicídio por meios violentos [OR = 2,17; 95% CI (1,08-4,35)] quando comparados a portadores de alelos de baixa atividade.

Outro estudo também não conseguiu demonstrar relação entre dois polimorfismos (Cys23Ser e STR na região promotora) do gene do transportador de serotonina tipo 2C (5HT2C) e comportamento suicida em pacientes bipolares, tampouco associação por meio da interação gene-gene desses polimorfismos e polimorfismos do MAOA (941T/G e MAOA-mVNTR)<sup>98</sup>.

## Síndrome de Tourette

Uma série de estudos em genética molecular tem investigado a associação entre genes candidatos e síndrome de Tourette, particularmente aqueles envolvidos na modulação cerebral das vias dopaminérgicas. No entanto, os resultados de tais estudos têm sido inconclusivos.

Díaz-Anzaldúa *et al.*<sup>99</sup> utilizaram investigação com trios para estudar genes candidatos relacionados ao sistema dopaminérgico (DRD2, DRD3, gene receptor de dopamina do tipo 4 – DRD4 –, gene do transportador de dopamina – SLC6A3 e MAOA) em 110 pacientes de origem franco-canadense com síndrome de Tourette e seus pais. O estudo relatou que 68% do total dos alelos MAOA-mVNTR de “alta atividade” encontrados em pais heterozigotos foram transmitidos aos pacientes com síndrome de Tourette, ao passo que somente 33% dos alelos da “baixa atividade” foram transmitidos às crianças afetadas com o transtorno. Um excesso de transmissão do alelo de alta atividade foi observado ( $p = 0,0076$ ).

A tabela 2 sintetiza os resultados de associação ou não com os polimorfismos do MAOA.

**Tabela 2.** Número de estudos envolvendo polimorfismo MAOA- $\mu$ VNTR classificados por fenótipo estudado

Fenótipo	Número de estudos com associação positiva com os alelos de baixa atividade	Número de estudos com associação positiva com os alelos de alta atividade	Número de estudos que não encontraram associação com MAOA- $\mu$ VNTR
TDAH	1 <sup>10</sup>	1 <sup>9</sup>	3 <sup>12,13,105</sup>
Maior gravidade dos TEA	1 <sup>15,16</sup>	1 <sup>14</sup>	0
Transtorno do pânico	0	3 <sup>19,21,28</sup>	3 <sup>18,20,22</sup>
TAG	0	1 <sup>19</sup>	0
Fobia social	0	0	1 <sup>57</sup>
Transtorno afetivo bipolar	1 <sup>111</sup>	0	12 <sup>2,24-28,61,107,110,113-115</sup>
Transtorno depressivo	1 <sup>26</sup>	2 <sup>30,31</sup>	3 <sup>34,61,115</sup>
Resposta a tratamento antidepressivo	3 <sup>28,30,50</sup>	0	4 <sup>28,29,32-34</sup>
Comportamento suicida	0	0	7 <sup>25,47,61,93,96-98</sup>
Anorexia nervosa	0	2 (em interação sinérgica com outros genes)	0
Esquizofrenia	0	0	6 <sup>27,39-43</sup>
Comportamento antissocial agressividade/violência/transtorno de conduta	8 <sup>13,60,70-72,82,85,89</sup>	2 <sup>58,59</sup>	2 <sup>74,75</sup>
Discinesia tardia	0	0	1 <sup>48</sup>
Neuroticismo	0	1 <sup>49</sup>	2 <sup>55,56</sup>
Esquiva ao dano	0	1 <sup>50</sup>	4 <sup>52-55</sup>
Busca por novidades	0	1 <sup>51</sup>	4 <sup>52-55</sup>
Dependência de recompensa	1 <sup>19</sup>	1 <sup>51</sup>	4 <sup>52-55</sup>
Transtornos de personalidade do grupo B	1 <sup>55</sup>	0	0
Impulsividade	2 <sup>61</sup>	1 <sup>68</sup>	0
Alcoolismo	3 <sup>72,73,84</sup>	0	5 <sup>74-78</sup>
Abuso de drogas	1 <sup>72</sup>	0	0
Tabagismo	2 <sup>86,87</sup>	1 <sup>88</sup>	0
Jogo patológico	1 <sup>91</sup>	0	0
Síndrome de Tourette	0	1 <sup>99</sup>	0
Psicopatologia na presença de ambiente desfavorável na infância	7 estudos: metanálises <sup>67</sup> ; depressão <sup>35</sup> ; impulsividade <sup>61</sup> ; tr. conduta <sup>7,62,79</sup> ; alcoolismo <sup>79,80</sup>	2 estudos: luto complicado <sup>36</sup> ; alcoolismo <sup>81</sup>	3 estudos: tr. conduta <sup>63,65,66</sup>

MAOA: gene que codifica a monoamina-oxidase-A;  $\mu$ VNTR: polimorfismo de número variável de repetições em série na região entre p11.23 e p11.4 do cromossomo X; TDAH: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TEA: transtornos do espectro do autismo; TAG: transtorno de ansiedade generalizada.

## Discussão

Os estudos apresentados neste trabalho de revisão da literatura fornecem resultados persuasivos da associação do polimorfismo MAOA-mVNTR com alguns transtornos psiquiátricos e/ou traços de personalidade. No entanto, o papel do polimorfismo nos diversos fenótipos não está claro, já que alelos de alta e baixa atividade têm sido associados com diversos tipos de alterações psicopatológicas e alguns estudos apresentados no presente trabalho encontraram resultados divergentes.

Por meio desta revisão, é possível constatar uma associação entre polimorfismos da MAOA e comportamento agressivo/impulsivo. A maioria dos estudos com esse fenótipo encontrou associação com o alelo de baixa atividade (Tabela 2). Quatro estudos encontraram associação entre o desenvolvimento de comportamento impulsivo ou transtorno de conduta e crianças expostas a ambiente desfavorável<sup>7,61,62,79</sup>. A associação entre o alelo de baixa atividade e alguns diagnósticos, tais como jogo patológico, abuso de álcool e drogas ou transtornos de personalidade do grupo B, poderia ser mediada por uma vulnerabilidade a comportamento impulsivo.

Além disso, MAOA não foi associado a transtornos do espectro autista, mas com sua gravidade. Agressividade e comportamentos impulsivos são fatores que provocam pior funcionamento a esses pacientes, que acabam recebendo maiores escores de gravidade nas escalas de avaliação. Assim, é possível que gravidade em TEA possa ser mediada por comportamento agressivo/impulsivo e pelo MAOA.

Apesar de muitos estudos terem encontrado associação entre o gene da COMT<sup>100,101</sup> e transtornos psicóticos, a grande maioria dos estudos em transtorno bipolar e esquizofrenia não encontrou associação entre o transtorno estudado e polimorfismos VNTR no MAOA. O mesmo ocorreu quando investigaram características

de personalidade como neuroticismo, esquiva ao dano, busca de novidades e dependência de recompensa. Para o restante dos transtornos estudados em relação a esse polimorfismo, os resultados são conflitantes, com alguns encontrando associação com alelos da baixa atividade e outros, de alta atividade (TDAH, tabagismo e alcoolismo).

Embora alguns autores tenham caracterizado o comportamento suicida como um fenótipo complexo que envolve impulsividade e agressividade<sup>102,103</sup>, um dos achados mais consistentes foi a falta de associação entre os polimorfismos do MAOA e comportamento suicida. O suicídio é um fenótipo heterogêneo<sup>92</sup> que envolve diversos fatores de confusão, tais como gênero, e pode ocorrer em diversas patologias. Os métodos utilizados para o suicídio diferem entre os sexos e podem refletir graus diferentes de impulsividade, assim como diferentes subtipos ou graus de depressão. Um estudo que avaliou a associação entre suicídio por método violento e o MAOA-mVNTR encontrou associação entre métodos violentos e alelos de baixa atividade<sup>97</sup>.

O acúmulo de evidências advindas dos estudos em genética molecular na psiquiatria tem tornado claro que um único polimorfismo não explica toda a variância fenotípica quando se estuda o comportamento humano. Estudos com transtorno depressivo maior, por exemplo, encontraram resultados controversos. Outra possível explicação para essa falta de reprodução dos achados pode advir do pequeno número de indivíduos e amostras com diferentes origens étnicas incluídos nos variados estudos<sup>51,104-106</sup>. É sempre possível que o polimorfismo investigado esteja em desequilíbrio de ligação com genes não identificados ou até mesmo com outros polimorfismos no próprio MAOA e que seriam, de fato, aqueles que contribuiriam para a alteração do comportamento investigado, o que justificaria uma cobertura mais abrangente de polimorfismos estudados dentro do MAOA, em estudos de haplótipos.



Ademais, outra importante estratégia de investigação que deve ser mais bem explorada é aquela relacionada aos estudos de interação gene-gene e gene-ambiente, que já vem apresentando resultados promissores e interessantes, conforme os apresentados anteriormente.

Atenção especial também deve ser dada ao papel diferencial que o polimorfismo MAOA-mVNTR exerce de acordo com o gênero, uma vez que o MAOA se localiza no cromossomo sexual X<sup>3</sup>. Tal aspecto foi abordado em algumas investigações, produzindo associações diferenciais com determinados transtornos psiquiátricos, como depressão e alguns transtornos de ansiedade, de acordo com o gênero dos pacientes.

De modo geral, parte considerável dos estudos tem relacionado os “comportamentos hiperativos”, tais como impulsividade, agressividade e alguns transtornos psiquiátricos, em que esses componentes são mais frequentes, como transtorno de personalidade antissocial, transtorno de conduta, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, jogo patológico e dependência de substâncias com os alelos de baixa atividade do MAOA, o que conduziria à hipótese, ainda que simplista, de uma associação de tais tipos de comportamento com uma hiperatividade monoaminérgica cerebral. Em contrapartida, os “comportamentos hipoativos”, tais como depressão, ansiedade, neuroticismo e anorexia nervosa, têm sido relacionados a uma hipoatividade cerebral monoaminérgica e associados aos alelos de alta atividade enzimática do MAOA.

Os resultados discrepantes entre os estudos apontam para o fato de que os transtornos psiquiátricos são muito heterogêneos e que mutações pontuais dificilmente estão correlacionadas aos transtornos psiquiátricos tal como foram classificados no DSM. Possivelmente, polimorfismos são mais bem estudados quando da busca de sua associação com fenômenos mais restritos, tais como traços de personalidade, sintomas ou pequenos grupos de sintomas e, preferencialmente, endofenótipos.

Dadas as discrepâncias entre os achados dos diferentes estudos que tentam correlacionar um único fenótipo a um determinado polimorfismo, passou-se a investigar a relação entre um conjunto de fenótipos, assim como a relação entre eles e o meio ambiente. Nos estudos sobre depressão e alcoolismo, fica clara a importância entre a interação gene e ambiente (abuso, nos estudos sobre depressão, e personalidade antissocial, nos estudos sobre alcoolismo, por exemplo).

Em conclusão, a busca pelos genes de suscetibilidade genética aos diversos transtornos mentais deve continuar, especialmente utilizando novos paradigmas, tais como a interação gene-ambiente e por meio da investigação de endofenótipos, como tem sido investigado por meio de neuroimagem e testagem neuropsicológica.

## Referências

1. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998;103(3):273-9.
2. Kirov G, Norton N, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen MJ. A functional polymorphism in the promoter of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999;2(4):293-8.
3. Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, Hsu YP, Breakefield XO, Craig IW. Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics.* 1989;5(2):368-70.
4. Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(9):3637-41.
5. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, Van Gennip AH, Wolters EC, et al. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1032-9.
6. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, Van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science.* 1993;262(5133):578-80.
7. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582):851-4.
8. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet.* 1999;8(4):621-4.
9. Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, et al. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry.* 2002;7(6):626-32.
10. Das M, Bhowmik AD, Sinha S, Chattopadhyay A, Chaudhuri K, Singh M, et al. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Indian children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(6):637-42.
11. Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'Sullivan R, et al. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134B(1):110-4.
12. Xu X, Brookes K, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P. Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. *BMC Psychiatry.* 2007;7:10.
13. Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CE, Norton N, et al. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;116B(1):84-9.
14. Yirmiya N, Pilowsky T, Tidhar S, Nemanov L, Altmark L, Ebstein RP. Family-based and population study of a functional promoter-region monoamine oxidase A polymorphism in autism: possible association with IQ. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):284-7.
15. Cohen IL, Liu X, Schutz C, White BN, Jenkins EC, Brown WT, et al. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. *Clin Genet.* 2003;64(3):190-7.
16. Jones MB, Palmour RM, Zwaigenbaum L, Szatmari P. Modifier effects in autism at the MAO-A and DBH loci. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):58-65.
17. Roohi J, DeVincent CJ, Hatchwell E, Gadow KD. Association of a monoamine oxidase-a gene promoter polymorphism with ADHD and anxiety in boys with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(1):67-74.
18. Sand P, Lesch KP, Catalano M, Bosi M, Syagailo YV, Okladnova O, et al. Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2000;1(3):147-50.
19. Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, Horodnicki J, Stepień G, Grzywacz A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res.* 2004;128(1):21-6.
20. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Haghighi F, Klein DF, Hodge SE, et al. No genetic linkage or association between a functional promoter polymorphism in the monoamine oxidase-A gene and panic disorder. *Mol Psychiatry.* 2000;5(5):465-6.
21. Maron E, Tasa G, Toru I, Lang A, Vasar V, Shlik J. Association between serotonin-related genetic polymorphisms and CCK-4-induced panic attacks with or without 5-hydroxytryptophan pretreatment in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry.* 2004;5(3):149-54.
22. Maron E, Toru I, Tasa G, Must A, Toover E, Lang A, et al. Association testing of panic disorder candidate genes using CCK-4 challenge in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 2008;446(2-3):88-92.
23. Michelon L, Vallada H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. *Rev Psiq Clín.* 2005;32(Suppl 1):21-7.
24. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet.* 1999;88(4):398-406.
25. Kunugi H, Ishida S, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, et al. A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry.* 1999;4(4):393-5.
26. Gutiérrez B, Arias B, Gasto C, Catalan R, Papiol S, Pintor L, et al. Association analysis between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and severe mood disorders. *Psychiatr Genet.* 2004;14(4):203-8.
27. Syagailo YV, Stober G, Grassle M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet.* 2001;105(2):168-71.
28. Domschke K, Hohoff C, Mortensen LS, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, et al. Monoamine oxidase A variant influences antidepressant treatment response in female patients with Major Depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):224-8.

29. Cusin C, Serretti A, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D, Lilli R, et al. Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(1):27-35.
30. Yu YW, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase A gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1719-23.
31. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Sygailo YV, et al. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet*. 2000;96(6):801-3.
32. Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M, et al. Monoamine oxidase: a gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(7-8):1279-83.
33. Peters EJ, Slager SL, McGrath PJ, Knowles JA, Hamilton SP. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(9):879-89.
34. Du L, Bakish D, Ravindran A, Hrdina PD. MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males. *Neuroreport*. 2004;15(13):2097-101.
35. Cicchetti D, Rogosch FA, Sturge-Apple ML. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopathol*. 2007;19(4):1161-80.
36. Kersting A, Kroker K, Horstmann J, Baune BT, Hohoff C, Mortensen LS, et al. Association of MAO-A variant with complicated grief in major depression. *Neuropsychobiology*. 2007;56(4):191-6.
37. Urwin RE, Bennetts BH, Wilcken B, Lampropoulos B, Beumont PJ, Russell JD, et al. Gene-gene interaction between the monoamine oxidase A gene and solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin) member 2 gene in anorexia nervosa (restrictive subtype). *Eur J Hum Genet*. 2003;11(12):945-50.
38. Urwin RE, Nunn KP. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(3):370-5.
39. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, et al. Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis. *Am J Med Genet*. 2002;114(5):491-6.
40. Jonsson EG, Norton N, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Asberg M, et al. Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;61(1):31-7.
41. Fan JB, Yang MS, Tang JX, He L, Xing YL, Shi JG, et al. Family-based association study of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;67(1):107-9.
42. Koen L, Kinnear CJ, Corfield VA, Emsley RA, Jordaan E, Keyter N, et al. Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(4):254-9.
43. Li D, He L. Meta-study on association between the monoamine oxidase A gene (MAOA) and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(2):174-8.
44. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;120B(1):29-34.
45. Zammit S, Jones G, Jones SJ, Norton N, Sanders RD, Milham C, et al. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128B(1):19-20.
46. Fresan A, Apiquian R, Garcia-Anaya M, de la Fuente-Sandoval C, Nicolini H, Graff-Guerrero A. The P50 auditory evoked potential in violent and non-violent patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;97(1-3):128-36.
47. De Luca V, Tharmalingam S, Muller DJ, Wong G, De Bartolomeis A, Kennedy JL. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior: analysis in schizophrenia. *Brain Res*. 2006;1097(1):26-30.
48. Matsumoto C, Shinkai T, Hori H, Ohmori O, Nakamura J. Polymorphisms of dopamine degradation enzyme (COMT and MAO) genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004;127(1-2):1-7.
49. Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, et al. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;120B(1):90-6.
50. Yu YW, Yang CW, Wu HC, Tsai SJ, Hong CJ, Chen MC, et al. Association study of a functional MAOA-mVNT gene polymorphism and personality traits in Chinese young females. *Neuropsychobiology*. 2005;52(3):118-21.
51. Shiraishi H, Suzuki A, Fukasawa T, Aoshima T, Ujiie Y, Ishii G, et al. Monoamine oxidase A gene promoter polymorphism affects novelty seeking and reward dependence in healthy study participants. *Psychiatr Genet*. 2006;16(2):55-8.
52. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. Association of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter with personality and psychiatric symptoms. *Psychiatr Genet*. 2000;10(2):87-90.
53. Garpenstrand H, Norton N, Damberg M, Rylander G, Forslund K, Mattila-Evenden M, et al. A regulatory monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):190-3.
54. Hakamata Y, Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Ozaki N, Honjo S, et al. No association between monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits in Japanese females. *Neurosci Lett*. 2005;389(3):121-3.
55. Jacob CP, Muller J, Schmidt M, Hohenberger K, Gutknecht L, Reif A, et al. Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1711-8.
56. Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, et al. Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett*. 2007;414(3):209-12.
57. Arbelle S, Benjamin J, Golin M, Kremer I, Belmaker RH, Ebstein RP. Relation of shyness in grade school children to the genotype for the long form of the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):671-6.
58. Manuck SB, Flory JD, Muldoon MF, Ferrell RE. Central nervous system serotonergic responsivity and aggressive disposition in men. *Physiol Behav*. 2002;77(4-5):705-9.
59. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*. 2000;95(1):9-23.
60. Malmberg K, Wargelius HL, Lichtenstein P, Orelund L, Larsson JO. ADHD and disruptive behavior scores – associations with MAO-A and 5-HTT genes and with platelet MAO-B activity in adolescents. *BMC Psychiatry*. 2008;8:28.
61. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1498-505.
62. Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, et al. Childhood adversity, monoamine oxidase – genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):738-44.
63. Haberstick BC, Lessem JM, Hopfer CJ, Smolen A, Ehringer MA, Timberlake D, et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;135B(1):59-64.
64. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, et al. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):121-7.
65. Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, et al. Interaction between MAOA-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1019-25.
66. Huizinga D, Haberstick BC, Smolen A, Menard S, Young SE, Corley RP, et al. Childhood maltreatment, subsequent antisocial behavior, and the role of monoamine oxidase A genotype. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):677-83.
67. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006;11(10):903-13.
68. Passamonti L, Fera F, Magariello A, Cerasa A, Gioia MC, Muglia M, et al. Monoamine oxidase-a genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity. *Biol Psychiatry*. 2006;59(4):334-40.
69. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*. 2007;28(1):182-95.
70. Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Sygailo YV, Okladnova O, et al. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res*. 1999;86(1):67-72.
71. Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, Smolka M, Rommelspacher H, Samochowiec J, et al. Different allele distribution of a regulatory MAOA gene



- promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm.* 2000;107(6):681-9.
72. Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-mVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):305-8.
  73. Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RG, Nishimura A, Zilberman ML, Peluso MM, et al. Association of MAO A polymorphism and alcoholism in Brazilian females. *Psychiatr Genet.* 2005;15(2):141-4.
  74. Saito T, Lachman HM, Diaz L, Hallikainen T, Kauhanen J, Salonen JT, et al. Analysis of monoamine oxidase A (MAOA) promoter polymorphism in Finnish male alcoholics. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):113-9.
  75. Lu RB, Lin WW, Lee JF, Ko HC, Shih JC. Neither antisocial personality disorder nor antisocial alcoholism is associated with the MAO-A gene in Han Chinese males. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(6):889-93.
  76. Parsian A, Cloninger CR, Sinha R, Zhang ZH. Functional variation in promoter region of monoamine oxidase A and subtypes of alcoholism: haplotype analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;117B(1):46-50.
  77. Lu RB, Lee JF, Ko HC, Lin WW, Chen K, Shih JC. No association of the MAOA gene with alcoholism among Han Chinese males in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(3):457-61.
  78. Koller G, Bondy B, Preuss UW, Bottlender M, Soyka M. No association between a polymorphism in the promoter region of the MAOA gene with antisocial personality traits in alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(1):31-4.
  79. Ducci F, Enoch MA, Hodgkinson C, Xu K, Catena M, Robin RW, et al. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Mol Psychiatry.* 2008;13(3):334-47.
  80. Nilsson KW, Sjöberg RL, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. The monoamine oxidase A (MAO-A) gene, family function and maltreatment as predictors of destructive behaviour during male adolescent alcohol consumption. *Addiction.* 2007;102(3):389-98.
  81. Nilsson KW, Wargelius HL, Sjöberg RL, Leppert J, Orelund L. The MAO-A gene, platelet MAO-B activity and psychosocial environment in adolescent female alcohol-related problem behaviour. *Drug Alcohol Depend.* 2008;93(1-2):51-62.
  82. Sjöberg RL, Ducci F, Barr CS, Newman TK, Dell'osso L, Virkkunen M, et al. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(2):425-30.
  83. Herman AI, Kaiss KM, Ma R, Philbeck JW, Hasan A, Dasti H, et al. Serotonin transporter promoter polymorphism and monoamine oxidase type A VNTR allelic variants together influence alcohol binge drinking risk in young women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;133B(1):74-8.
  84. Huang SY, Lin WW, Wan FJ, Chang AJ, Ko HC, Wang TJ, et al. Monoamine oxidase-A polymorphisms might modify the association between the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(3):185-92.
  85. Wang TJ, Huang SY, Lin WW, Lo HY, Wu PL, Wang YS, et al. Possible interaction between MAOA and DRD2 genes associated with antisocial alcoholism among Han Chinese men in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):108-14.
  86. Ito H, Hamajima N, Matsuo K, Okuma K, Sato S, Ueda R, et al. Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics.* 2003;13(2):73-9.
  87. Jin Y, Chen D, Hu Y, Guo S, Sun H, Lu A, et al. Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behaviour in Chinese males. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(5):557-64.
  88. Wiesbeck GA, Wodarz N, Weijers HG, Dursteler-MacFarland KM, Wurst FM, Walter M, et al. A functional polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene is associated with the cigarette smoking quantity in alcohol-dependent heavy smokers. *Neuropsychobiology.* 2006;53(4):181-5.
  89. Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, et al. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):37-42.
  90. Corless T, Dickerson M. Gamblers' self-perceptions of the determinants of impaired control. *Br J Addict.* 1989;84(12):1527-37.
  91. Perez de Castro I, Ibanez A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry.* 2002;7(9):927-8.
  92. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(10):819-28.
  93. Du L, Faludi G, Palkovits M, Sotonyi P, Bakish D, Hrdina PD. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport.* 2002;13(9):1195-8.
  94. Sherif F, Marcusson J, Orelund L. Brain gamma-aminobutyrate transaminase and monoamine oxidase activities in suicide victims. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;241(3):139-44.
  95. Mann JJ, Stanley M. Postmortem monoamine oxidase enzyme kinetics in the frontal cortex of suicide victims and controls. *Acta Psychiatr Scand.* 1984;69(2):135-9.
  96. Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nishida H, Ueno Y, et al. No evidence of an association between a functional monoamine oxidase A gene polymorphism and completed suicides. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):340-2.
  97. Courtet P, Jollant F, Buresi C, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A. The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatr Genet.* 2005;15(3):189-93.
  98. De Luca V, Tharmalingam S, Strauss J, Kennedy JL. 5-HT2c receptor and MAO-A interaction analysis: no association with suicidal behaviour in bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(7):428-33.
  99. Díaz-Anzaldúa A, Joobers R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Richer F, et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry.* 2004;9(3):272-7.
  100. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2006;15(21):3132-45.
  101. Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders - Dilemmas, achievements, applications, and future scope. *Am J Pharmacogenomics. [Review].* 2005;5(3):149-60.
  102. Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(6):398-408.
  103. Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, et al. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):2116-24.
  104. Altshuler D, Daly M, Kruglyak L. Guilt by association. *Nat Genet.* 2000;26(2):135-7.
  105. Manor I, Kotler M, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Eibstein RP, et al. Failure to replicate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am J Med Genet.* 2000;96(6):858-60.
  106. Ojopi E, Gregorio S, Guimarães P, Fridman C, Dias Neto E. O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. *Rev Psiq Clin.* 2004;31(1):9-18.
  107. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms. *Am J Med Genet.* 1995;60(4):322-4.
  108. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *Am J Med Genet.* 2002;114(4):380-90.
  109. Huang SY, Lin MT, Shy MJ, Lin WW, Lin FY, Lu RB. Neither single-marker nor haplotype analyses support an association between monoamine oxidase A gene and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(6):350-6.
  110. Kawada Y, Hattori M, Dai XY, Nanko S. Possible association between monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet.* 1995;56(1):335-6.
  111. Lim LC, Powell J, Sham P, Castle D, Hunt N, Murray R, et al. Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet.* 1995;60(4):325-31.
  112. Lin S, Jiang S, Wu X, Qian Y, Wang D, Tang G, et al. Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am J Med Genet.* 2000;96(1):12-4.
  113. Lin YM, Davamani F, Yang WC, Lai TJ, Sun HS. Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese. *Behav Brain Funct.* 2008;4:21.
  114. Muller DJ, Serretti A, Sicard T, Tharmalingam S, King N, Artioli P, et al. Further evidence of MAO-A gene variants associated with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(1):37-40.
  115. Muramatsu T, Matsushita S, Kanba S, Higuchi S, Manki H, Suzuki E, et al. Monoamine oxidase genes polymorphisms and mood disorder. *Am J Med Genet.* 1997;74(5):494-6.